

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Mai 2003 (22.05.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/041723 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/727, 31/728, A61P 17/02, 7/02, 29/02, 31/22, 37/06, A61K 31/728, 31/727

(74) Anwalt: WEICKMANN & WEICKMANN; Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/12659

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:

12. November 2002 (12.11.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(30) Angaben zur Priorität:

101 55 440.0 12. November 2001 (12.11.2001) DE
102 09 966.9 7. März 2002 (07.03.2002) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: REINMÜLLER, Johannes [AT/DE]; Schöne Aussicht 46, 65193 Wiesbaden (DE).



WO 03/041723 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL APPLICATIONS OF HYALURONIC ACID PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ANWENDUNGEN VON HYALURONSÄURE-PRÄPARATEN

(57) Abstract: The invention relates to novel applications of pharmaceutical compositions containing preferably long-chain hyaluronic acids which are cross-linked or not cross-linked, and conventional adjuvants and/or supporting materials.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte und vorzugsweise langketige Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe enthalten.

BEST AVAILABLE COPY

Pharmazeutische Anwendungen von Hyaluronsäure-Präparaten

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte und vorzugsweise langketige Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe enthalten. Ein Aspekt betrifft die Verwendung einer 10 Zusammensetzung, die Hyaluronsäure assoziiert mit Heparin enthält, zur verzögerten Freisetzung von Heparin, z.B. bei der Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, zur Hemmung der Blutgerinnung oder zur Schmerzstillung. Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur 15 Behandlung viraler Infektionen, insbesondere zur Behandlung einer Infektion mit Herpesviren. Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung als Analgetikum, insbesondere zur Applikation in Bereich von Nervenenden. Schließlich noch ein weiterer Aspekt der 20 Erfindung betrifft die Verwendung einer Hyaluronsäure enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzung zur Straffung von Haut, insbesondere zur dauerhaften Verkleinerung von Falten im Gesichtsbereich.

25 Hyaluronsäure ist ein nicht sulfatiertes Glykosaminoglykan, das im menschlichen Körper in Synovialflüssigkeit sowie in extrazellulären Matrices vorkommt. Es wird vielfach als Baustein für biokompatible und biologisch abbaubare Polymere in verschiedenen medizinischen Anwendungen eingesetzt.

30 Das europäische Patent 0619737 betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur nicht topischen Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, die ein oder mehrere vernetzte Glykosaminoglykane und

- 2 -

übliche pharmazeutische Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthält. Als Beispiele für Glykosaminoglykane werden u.a. Hyaluronsäure und Heparin genannt. Weiterhin wird die Kombination von vernetzten Glykosaminoglykanen mit weiteren pharmazeutischen Wirkstoffen, wie etwa Antibiotika, offenbart.

5

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, dass eine pharmazeutische Zusammensetzung, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure, vorzugsweise langkettige Hyaluronsäure, assoziiert mit Heparin, vorzugsweise mit kurzkettigen Heparin, das eine Kettenlänge von z.B. 5 bis 10 Saccharideinheiten aufweist, zur verzögerten Freisetzung von Heparin, beispielsweise für lokale Anwendungen, wie etwa zur Wund-, Narben- und Keloidbehandlung, oder zur Schmerzstillung, aber auch für systemische Anwendungen, wie etwa zur Hemmung der Blutgerinnung, geeignet ist. Die Hyaluronsäure dient - neben ihren eigenen vorteilhaften physiologischen Wirkungen - als Matrix, um eine kontrollierte Freisetzung von Heparin zu ermöglichen. Die Rate der Freisetzung kann über den Vernetzungsgrad und die Art der Vernetzung der Hyaluronsäure sowie die Art des Heparins und dessen Assoziiierung mit der Hyaluronsäure gesteuert werden.

20

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wirkt hemmend auf die Keloidbildung, insbesondere wenn sie nicht-topisch (intraläsional) appliziert wird. Durch Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen lassen sich Narben aller Art, auch tiefe Narbenbildung im Bindegewebe, wie z.B. die Dupuytren'sche Erkrankung der Handflächen oder die sogenannte Induratio penis plastica (IPP), die ohne vorausgegangene Verletzung (Kontinuitätstrennung) entstehen, erfolgreich behandeln.

30

Die Zusammensetzung weist gegenüber bekannten Präparaten eine Reihe von Vorteilen auf. So ist eine weitgehend schmerzfreie Verabreichung durch Injektion möglich. Es treten auch keine lokalen Überreaktionen ebenso keine unerwünschten systemischen Nebenwirkungen auf. Ein weiterer Vorteil ist die biologische Abbaubarkeit im Organismus. Ein Vorteil

- 3 -

gegenüber den im europäischen Patent 0 619 737 offenbarten Zusammensetzungen besteht insbesondere darin, dass die Freisetzungsraten des Heparins je nach Anwendung variiert werden kann, z.B. nach Art der verwendeten Hyaluronsäurematrix und des verwendeten Heparins. So kann 5 eine im wesentlichen konstante Freisetzungsraten des Wirkstoffs sowohl bei lokalen als auch bei systemischen Anwendungen für einen längeren Zeitraum, z.B. 1 Woche oder mehr, erreicht werden.

Des Weiteren eignet sich die Zusammensetzung auch für andere bekannte 10 pharmazeutische Anwendungen des Heparins und zwar sowohl für systemische und lokale Anwendungen, z.B. zur Hemmung der Blutgerinnung. Außerdem kann die Zusammensetzung auch in Form eines Implantats durch chirurgische Verfahren appliziert werden.

15 Eine subkutane Verabreichung des Präparats an Patienten zur Thromboseprophylaxe konnte weitgehend schmerzfrei durchgeführt werden. Die Verabreichung wurde mehrfach in Intervallen von 7 Tagen wiederholt.

20 Die Hyaluronsäure kann in unvernetzter oder vernetzter, z.B. kovalent oder nicht-kovalent vernetzter, Form eingesetzt werden. Die Herstellung der vernetzten Hyaluronsäure kann an sich auf bekannte Weise erfolgen. Die kovalente Vernetzung erfolgt dabei im Allgemeinen durch Vernetzung mit bifunktionellen reaktiven Agentien, wie z.B. Glutaraldehyd oder 25 Carbodiimid; über bifunktionelle Aminosäuren, z.B. Lysin, Protamine oder Albumine. Es können z.B. aber auch Vernetzungen über eine Amidbindung hergestellt werden. Weitere geeignete Reagenzien zur kovalenten Vernetzung von Hyaluronsäure sind Ethylenglykol- oder 1,4-Butandiol-diglycidylether, Divinylsulfon, Photoquervernetzungsreagenzien, wie 30 Ethyleosin, Hydrazide, wie Bishydrazid-, Trishydrazid- und polyvalente Hydrazidverbindungen. Weiterhin können auch intra- oder/und intermolekular veresterte Hyaluronsäurederivate eingesetzt werden.

- 4 -

Besonders bevorzugt ist eine nicht-kovalente Quervernetzung unter Verwendung mehrwertiger Metallionen, wie etwa Eisen, Kupfer, Zink, Calcium, Magnesium, Barium und anderen chelatierenden Metallionen.

5 Hyaluronsäure ist im vernetzten Zustand handelsüblich erhältlich und kann dann nach Assoziierung mit Heparin erfindungsgemäß eingesetzt werden (z.B. Hylon® und Hylagel®, eine vernetzte Hyaluronsäure der Fa. Biomatrix, NJ, USA; zur Herstellung vgl. auch US-A-4713448, US-A-4605691, APC® der Fa. Fidia, Incert® der Fa. Anika Therapeutics oder Intergel® der Fa. 10 LifeCore).

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird langkettige Hyaluronsäure (Molekulargewicht vorzugsweise zwischen 10^4 bis 10^6 Da, insbesondere zwischen 10^5 und 10^6 Da) eingesetzt; dabei kann der 15 Vernetzungsgrad dann gering bleiben. Bei höherem Vernetzungsgrad ist auch kurzkettige Hyaluronsäure geeignet, wobei auch Moleküle mit geringer Kettenlänge von nur wenigen, z.B. ≥ 10 , vorzugsweise ≥ 20 Saccharideinheiten, eingesetzt werden können.

20 Die Assoziierung des Heparins mit der Hyaluronsäure kann kovalent oder nicht-kovalent, z.B. durch chemische Vernetzung oder durch Chelatbildung, wie oben erläutert, erfolgen. Zur Chelatbildung werden vorzugsweise physiologisch verträgliche mehrwertige Metallionen, wie etwa Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} oder Fe^{3+} , verwendet.

25 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten die Hyaluronsäure vorzugsweise in Mengen von 0,01 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-% und besonders 30 bevorzugt in einer Menge von 0,01 bis 1 Gew.-%.

- 5 -

Der Anteil von Heparin in den Zusammensetzungen kann in weiteren Bereichen variiert werden und hängt von der Größe und Art (z.B. vernetzt und unvernetzt) des Heparins sowie dessen Assoziation mit der Hyaluronsäure und der vorgesehenen Art und Dauer der Anwendung ab. Im 5 Allgemeinen ist der Anteil im Bereich von 0,1 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere von 0,5 bis 10 Gew.-% und besonders bevorzugt von 1 bis 5 Gew.-%. Das Heparin kann je nach Anwendung in langkettiger oder kurzkettiger, vernetzter oder unvernetzter Form vorliegen. Vorzugsweise wird kurzkettiges Heparin mit 10 einer Größe von 5-50, insbesondere 5-10, Saccharideinheiten eingesetzt.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form von durch Injektion oder chirurgische Eingriffe applizierbaren Zubereitungen vorliegen und insbesondere in Form injizierbarer oder 15 implantierbarer Gele oder Lösungen, vorzugsweise mit einem Wassergehalt von 60 bis 99 Gew.-%, oder aber auch als wasserfreie Vorstufe, z.B. lyophilisiertes Pulver in Form eines Puders. Als pharmazeutische Hilfs- und Trägerstoffe können hierfür übliche, für die erfindungsgemäße Anwendung geeignete und mit Hyaluronsäure und Heparin kompatible Stoffe eingesetzt 20 werden. Der bevorzugte Trägerstoff ist Wasser oder eine wässrige Pufferlösung.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe können die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen, z.B. Mittel zur pH-Wert-Einstellung, Stabilisierungsmittel, Antioxidantien, Lösungsvermittler, 25 penetrationsfördernde Mittel, Konservierungsmittel oder/und Gelbildner enthalten, wie sie in derartigen Zusammensetzungen üblicherweise verwendet werden. Sie werden in den in derartigen Zubereitungen üblichen Mengen verwendet.

30 Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können gegebenenfalls neben den eigentlichen Wirkstoffen Hyaluronsäure plus

- 6 -

Heparin auch noch weitere pharmazeutische Wirkstoffe, die mit der Hyaluronsäure und dem Heparin im Rahmen der Applikation verträglich sind, enthalten, z.B. Wirkstoffe zur Therapie von Hauterkrankungen (Dermatosen), Antibiotika, z.B. Gentamycin, Vancomycin, Penicilline oder

5 Cephalosporine, Sulfonamide, Desinfektionsmittel, Hormone (z.B. Corticoide) und Hormonabkömmlinge (z.B. Cortisol), lokale Anästhetika, z.B. vom Typ des Lidocains oder Novocains, vasoaktive Substanzen zur Gefäßkonstriktion (Vermeidung von Blutungen), Adrenalin, Enzyme, wie z.B. Hyaluronidase, Interleukine, Wachstumsfaktoren, z.B. EGF, PDGF und

10 oder IGF, Hautpflegemittel und/oder durchblutungsfördernde (hyperämisierende) Mittel. Die weiteren Wirkstoffe können gegebenenfalls mit der Hyaluronsäure assoziiert sein, z.B. durch kovalente oder nicht-kovalente Wechselwirkungen.

15 Bei einer erfindungsgemäß bevorzugten Applikation in Form einer Injektion können die Zubereitungen, z.B. zur Vermeidung von Schmerzen beim Einstich mit der Injektionskanüle, Lokalanästhetika enthalten.

20 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann auf eine für die Herstellung derartiger Zusammensetzungen an sich übliche, allgemein bekannte Weise erfolgen. Dabei ist die Reihenfolge der Vermischung der einzelnen Bestandteile in der Regel nicht kritisch.

25 Die Art, Dosis und Häufigkeit der Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung sowie die Beschaffenheit (z.B. Viskosität, Vernetzungsgrad, Wirkstoffgehalt etc.) richten sich insbesondere nach der Art und Schwere der Erkrankung sowie nach dem Allgemeinzustand des Patienten und dem Zustand der Applikationsstelle, z.B. dem Zustand und der Empfindlichkeit einer Narbe und der Haut oder einer Wunde nach einem

30 chirurgischen Eingriff. Werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form topisch applizierbarer Zubereitungen verabreicht, so entspricht die

- 7 -

Verabreichung in der Regel den für derartige Zusammensetzungen üblichen Bedingungen.

Die Art der Behandlung und die Häufigkeit der Applikation richtet sich 5 insbesondere auch nach dem individuellen Ansprechen der zu behandelnden Personen. Vorzugsweise erfolgt eine Applikation von Gelen oder Lösungen in Abständen von mehreren Tagen bis zu 1 oder 2 Monaten, insbesondere ca. 1 bis 2 Wochen.

10 Wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form injizierbarer Gele intraläsonal appliziert werden, so geschieht dies vorzugsweise durch Injektion mit Hilfe feiner Kanülen und mit druckfesten Spritzen. Die erfindungsgemäßen Gele können aber auch mit Hilfe von Druckgeräten 15 transdermal eingeschossen werden; hierfür können Druckgeräte verwendet werden, wie sie in der Medizin für eine derartige Applikation bekannt sind. Bestimmte Zubereitungen können auch systemisch, d.h. in den Kreislauf oder in Körperhöhlen, z.B. nach chirurgischen Eingriffen, verabreicht werden. Implantierbare Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in Form von viskosen Gelen bzw. Lösungen, sogenannten Instillationslösungen vor.

20 Aufgrund der Assozierung mit langkettiger Hyaluronsäure kann unvernetztes und sogar kurzkettiges Heparin als Wirkstoff durch Injektion appliziert werden. Der - ohne die Assozierung mit Hyaluronsäure - 25 erfolgende rasche Abtransport des Heparins vom Wirkort wird durch die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vermieden. Das Heparin bleibt abhängig vom Abbau der Hyaluronsäure-Matrix und von der Bindungsart über Tage, Wochen oder Monate am Ort der Applikation, z.B. im Keloidgewebe, wirksam. Besonders bevorzugt ist die Wirkungsdauer 5-20 Tage, z.B. ca 1-2 Wochen.

30 Ein Vorteil der bevorzugten erfindungsgemäßen Zubereitungen, z.B. in Form injizierbarer oder implantierbarer Gele und deren Applikation, besteht auch

- 8 -

darin, dass nach Abheilung der Injektionsstellen bzw. der chirurgischen Nähte keinerlei hygienische Zusatzmaßnahmen erforderlich sind. Es können alle Körperregionen gleichermaßen behandelt werden, und die Beweglichkeit der Patienten wird nicht durch Verbände eingeschränkt.

5 Durch die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann ein Auftreten oder Wiederauftreten von Keloiden verhindert werden, was ihre präventive Wirkung zeigt.

Eine weitere Anwendungsform zur Prävention von Keloiden oder kontrakten

10 Narben ist die Applikation von wasserfreien Zusammensetzungen (z.B. als Lyophilisat) in Form eines Wundpuders in frischen Wunden oder Körperhöhlen. Das Puder wird dabei vor dem Wundverschluss in die offene Wunde oder Wundhöhle gestreut. Dann erfolgt der Wundverschluss durch Naht, durch Klammern o.ä. Das Puder nimmt in der Wunde Wasser aus

15 dem Gewebe auf und entspricht dann der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Gels bzw. stellt selbst eine erfindungsgemäße Zubereitung dar.

Zusammensetzungen in Puder- oder Gelform können zur Verhinderung von

20 unerwünschten Verwachsungen auch in große Körperhöhlen eingebracht werden, z.B. in die Bauch- oder Brusthöhle, während eines chirurgischen Eingriffs am Darm oder an der Lunge, in den Herzbeutel, oder nach chirurgischen Eingriffen über liegende Drainagen. Bei entzündlichen Ergüssen in große Körperhöhlen kann die erfindungsgemäße Zubereitung

25 auch nach Punktions- und Entleerung des Ergusses über die liegende Kanüle eingebracht werden.

Auch in von außen zugänglichen Höhlen und Gängen des Körpers kann die

erfindungsgemäße Zubereitung eingebracht werden, z.B. in die

30 Nasenhaupt- und -nebenhöhlen bzw. Nasengänge oder in die Tränenkanäle zur Verhinderung narbiger Verwachsungen, eventuell auch auf einem geeigneten Träger (z.B. Tampon).

- 9 -

Noch ein weiterer Aspekt der Erfindung sind neue Anwendungen von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure als Wirkstoff enthalten. Bei diesen Zusammensetzungen wird hinsichtlich ihres Gehalts an Hyaluronsäure sowie ihre 5 Applikationsformen auf die Ausführungen oben verwiesen.

In einem ersten Aspekt werden diese Zusammensetzungen zur Behandlung viraler Infektionen vorgesehen, beispielsweise bei der Behandlung von Infektionen mit neurotropen Viren, wie etwa Herpesviren, z.B. Herpes 10 simplex oder Herpes zoster. Die Applikation kann je nach Art der viralen Infektion lokal oder systemisch erfolgen. Vorzugsweise wird die Zusammensetzung zur Behandlung von dermalen oder mucosalen Herpesinfektionen, z.B. Herpes labialis oder Herpes genitalis, eingesetzt. Weitere bevorzugte Anwendungsgebiete sind die Behandlung von 15 Infektionen mit hepatotropen Viren, wie etwa Hepatitisviren, z.B. Hepatitis A, B, C Viren, die Behandlung von Infektionen mit immunotropen Viren, z.B. HIV, Cytomegalovirus, oder die Behandlung von Infektionen mit anderen neurotropen Viren, z.B. Polio. Weiterhin können auch Infektionen mit anderen Viren behandelt werden, die Erkrankungen der Augen, z.B. 20 Keratoconjunctivitis epidemica, oder der Atemwege, z.B. Erkältungen, Schnupfen oder Grippe, hervorrufen. Beispiele solcher Viren sind Rhin- und Influenzaviren. In einigen Fällen ist eine lokale, z.B. topische oder transdermale Applikation bevorzugt. Weitere bevorzugte Applikationsformen sind ophthalmologische Zusammensetzungen oder 25 Zusammensetzungen für nasale Verabreichungen, z.B. Tropfen, Sprays und inhalierbare Aerosole. Andererseits kann die Zusammensetzung auch systemisch, z.B. durch intravenöse Injektion oder oral als Trink- oder Spülösung, z.B. zur Bekämpfung von Infektionen des Magen- und Darmtraktes oder des Rachens, verabreicht werden. Besonders bevorzugt 30 ist eine ein- oder mehrfache prophylaktische Verabreichung vor Ausbruch einer akuten Erkrankung.

- 10 -

Überraschenderweise wurde bei Verabreichung der Zusammensetzung in Form eines Gels durch intra- oder subdermale Injektion in die betroffenen Bereich bei Patienten mit rezidivierenden Herpes labialis gefunden, dass der Ausbruch der Infektion zumindest weitgehend verhindert werden konnte.

5 Nach Verabreichung der Zusammensetzungen waren die Patienten frei von Efloreszenzen. Besonders wirksam war die Verabreichung im Prodromalstadium bei Auftreten von Juckreiz. Gegebenenfalls kann die Verabreichung der Zusammensetzung prophylaktisch in größeren Zeitabständen, z.B. von 3 Monaten, wiederholt werden.

10 Eine weitere Anwendung der Hyaluronsäure enthaltenden Zusammensetzungen ist der Einsatz als Analgetikum, vorzugsweise als peripher wirkendes Analgetikum, insbesondere zur Applikation im Bereich von Nervenenden, z.B. von verletzten Nervenenden beispielsweise nach 15 Schnittverletzungen. Die Applikation kann dabei, wie zuvor beschrieben, beispielsweise lokal durch Injektion erfolgen. Die Verabreichung der Zusammensetzung in operativen Wunden, z.B. als Puder, Gel oder Lösung vor Wundverschluss, führte in mehreren Fällen zu einer erheblichen Schmerzlinderung und auch zu einer erheblichen Verringerung des Bedarfs 20 an zusätzlichen peripheren bzw. zentralen Schmerzmitteln.

Noch eine weitere Anwendung der Hyaluronsäure enthaltenden Zusammensetzungen ist die Straffung von Haut. Überraschenderweise wurde festgestellt, dass bei Applikation der Zusammensetzungen eine dauerhafte, d.h. eine über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und insbesondere über ein bis mehrere Jahre erkennbare Wirkung erreicht 25 werden kann. So waren bei mehreren Patienten ein Jahr nach Applikation der Zusammensetzung die Stirnfalten sichtbar verkleinert. Die Zusammensetzungen sind somit als "Liftserum" zur Straffung von 30 Gesichtshaut geeignet und können dazu beitragen, chirurgische Eingriffe zur Gesichtsstraffung zu vermeiden. Die Applikation ist vorzugsweise transdermal, z.B. durch Injektion oder mit einem der zuvor beschriebenen

- 11 -

transdermalen Applikationssysteme, und kann punktuell oder/und flächenhaft an den zu straffenden Hautpartien erfolgen.

Hyaluronsäure kann auch Infiltrationslösungen zugesetzt werden, die vor 5 einer Fettabsaugung (Liposuction) vorab in das Gewebe injiziert werden. Solche Infiltrationslösungen sind üblicherweise isotonische oder hypotone Salzlösungen, die Zusätze, beispielsweise gefäßkontrahierende oder/und schmerzverringernde Zusätze enthalten können, wie etwa Noradrenalin, Adrenalin, Lidocain, Prilocain, Bicarbonat, Corticosteroide etc. Diesen 10 Lösungen wird Hyaluronsäure (vernetzte oder/und nichtvernetzte Hyaluronsäure) in Konzentrationen von günstigerweise 0,001 bis 1,0 % (Gew./Vol.), vorzugsweise 0,01 bis 0,5 % (Gew./Vol.), z.B. etwa 0,025 % (Gew./Vol.) zugesetzt. Es wurde gefunden, dass durch den 15 Hyaluronsäurezusatz der Vorgang der Fettabsaugung mechanisch erleichtert wird, d.h. die Handhabung der Saugkürrette, die durch das Fettgewebe bewegt wird, erfordert weniger Kraftaufwand. Weiterhin werden erhaltenswerte Strukturen des Fettgewebes, wie z.B. Blutgefäße, Nerven oder Bindegewebsbänder, geschont. Der Vorgang der Fettabsaugung wird durch den Hyaluronsäurezusatz, im Vergleich zum 20 konventionellen Vorgehen, auch deutlich mehr atraumatisch. Schließlich verbessern sich durch den Hyaluronsäurezusatz zur Infiltrationslösung die Fließeigenschaften des Fettgewebeaspirates, so dass mit geringerem Unterdruck gearbeitet werden kann. Auch dies führt zu einer Verringerung 25 des Gewebetraumas. Insgesamt bewirkt der Zusatz von Hyaluronsäure zur Infiltrationslösung eine Schonung des verbliebenen Fettgewebes im Organismus sowie eine schonendere Entnahme des Fettgewebeaspirats. Damit wird das Überleben von Fettzellen im Aspirat verbessert.

Dies ist insofern von Bedeutung, da Fettgewebsaspirate als körpereigene 30 Transplantate verwendet werden können. Durch Zusatz von Hyaluronsäure zur Infiltrationslösung werden die Fettzellen bei Entnahme geschont, so dass im Falle der Transplantation ein gesteigertes Anwachsen des

- 12 -

übertragenen Gewebes am Empfängerort beobachtet wird. Damit wird Hyaluronsäure besonders bevorzugt immer dann der Infiltrationslösung zugesetzt, wenn das abgesaugte Fettgewebe als autologes Transplantat an andere Stellen des Körpers übertragen werden soll. Ein Gegenstand der 5 Erfindung ist somit ein Fettgewebsaspirat, welches Hyaluronsäure (vernetzt oder nichtvernetzt) enthält.

Besonders bevorzugt wird das Fettaspirat für kosmetische Zwecke, z.B. zur Aufpolsterung von Weichteilen im Gesicht, verwendet. Hier wird das 10 Aspirat durch dünne Kanülen mit beispielsweise 1-2 mm Durchmesser in den Empfängerort eingesetzt. Das Vorhandensein von Hyaluronsäure im Aspirat bzw. Transplantat führt zu einer Erleichterung der Passage des Gewebes durch die Kanüle. Dies bedeutet eine geringere Druckanwendung zum Transport durch die Kanüle, eine geringere Traumatisierung des 15 übertragenen Gewebes oder/und eine höhere Anwachsrate des übertragenen Gewebes am Empfängerort.

Das erfindungsgemäße Hyaluronsäure enthaltende Fettgewebeaspirat kann auch nach konventioneller Absaugung (ohne Zusatz von Hyaluronsäure) in 20 höherer Konzentration, z.B. 0,1 - 1 % (Gew./Vol.) dem zu übertragenden Fettgewebsanteil (Fraktion) des Aspirats zugegeben werden, was ebenfalls zu einer erhöhten Einheitlungsrate des übertragenen Gewebes führt.

Generell kann ein Hyaluronsäurezusatz (vernetzt oder/und nichtvernetzt) 25 z.B. bei der Übertragung von Transplantaten autologer oder xenogener Gewebe oder/und autologer oder xenogener loser bzw. vereinzelter Zellen, die nicht in einem Gewebeverband zusammengeschlossen sind, durch kanülenförmige Applikatoren das Überleben oder/und das Anwachsen der übertragenen Gewebepartikel oder Zellen verbessern.

30 Es ist bereits bekannt, dass Zellen, die später für eine Übertragung in einen Empfängerorganismus vorgesehen sind, in einer Kultur mit Hyaluronsäure

- 13 -

behandelt werden. Es wurde jedoch gefunden, dass die Konzentration der Hyaluronsäure in solchen Kulturen nicht ausreichend ist, um bei der Übertragung durch dünne Kanülen einen protektiven Effekt zu gewährleisten. Daher empfieilt es sich, vor der Übertragung solcher Zellen 5 noch einen erfindungsgemäßen Hyaluronsäurezusatz durchzuführen, wobei günstigerweise eine Endkonzentration von 0,05 bis 1,0 %, insbesondere von 0,1 bis 0,5 % (Gew./Vol.) Hyaluronsäure eingestellt wird.

Soweit eine Übertragung von Gewebepartikeln bzw. -zellen in Körperhöhlen 10 vorgenommen wird, wirkt Hyaluronsäure zusätzlich als Gleitmittel und damit auch als Schutzfilm für Transplantate, z.B. im Herzbeutel, im Pleuraspalt oder im Peritoneum, da in diesen Höhlen bzw. Spalträumen Organe gegeneinander verschoben werden. Hyaluronsäure ist damit schließlich auch als Gleitmittel in den vorgenannten Spalträumen zu 15 verwenden.

;

Ansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend
5 vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure assoziiert mit Heparin sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die Hyaluronsäure durch kovalente oder/und nicht-kovalente Wechselwirkungen vernetzt ist.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
15 dass die Hyaluronsäure ein mittleres Molekulargewicht im Bereich von 10^4 bis 10^6 Da aufweist.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet,
20 dass sie ein unvernetztes Heparin enthält.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
25 dass sie ein kurzkettiges Heparin enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Heparin eine Kettenlänge von 5-10 Saccharideinheiten aufweist.
- 30 7. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur verzögerten Freisetzung von Heparin.

- 15 -

8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Wund-, Narben- und Keloidbehandlung.
9. Verwendung nach Anspruch 7 zur Hemmung der Blutgerinnung.
- 5 10. Verwendung nach Anspruch 7 zur Schmerzstillung.
11. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Behandlung viraler 10 Infektionen.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung einer Infektion mit Herpesviren.
- 15 13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung einer dermalen oder mucosalen Herpesinfektion.
14. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13 zur lokalen, z.B. 20 topischen oder transdermalen Applikation.
15. Verwendung nach einem der Ansprüche 11 bis 13 zur systemischen, z.B. intravenösen Applikation.
- 25 16. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe als Analgetikum.
17. Verwendung nach Anspruch 16 zur Applikation im Bereich von 30 Nervenenden.

- 16 -

18. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Straffung von Haut.
5
19. Verwendung nach Anspruch 18 zur Verkleinerung von Falten.
20. Verwendung nach Anspruch 18 oder 19 zur Applikation im Gesichtsbereich.
10
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 18 bis 20 zur dauerhaften Straffung von Haut.
15
22. Verwendung nach einem der Ansprüche 18 bis 21 zur transdermalen punktuellen oder/und flächenhaften Applikation.
15
23. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe als Infiltrationslösung zur Fettabsaugung.
20
24. Verwendung nach Anspruch 23,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Infiltrationslösung eine isotone oder hypotone Salzlösung
25 ist, die gegebenenfalls gefäßkontrahierende oder/und schmerzstillende Zusätze enthält.
25. Verwendung nach Anspruch 23 oder 24,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Infiltrationslösung 0,001 bis 1 % (Gew./Vol.) Hyaluronsäure
30 enthält.

- 17 -

26. Infiltrationslösung zur Fettabsaugung,
dadurch gekennzeichnet,
dass sie vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure enthält.
- 5 27. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend
vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche
pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Verminderung der
Traumatisierung von Transplantaten.
- 10 28. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung enthaltend
vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure sowie übliche
pharmazeutische Hilfs- oder/und Trägerstoffe zur Verbesserung des
Anwachsens oder Einheilens von Transplantaten.
- 15 29. Verwendung nach Anspruch 27 bis 28,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Transplantate Gewebepartikel oder/und vereinzelte Zellen
umfassen.
- 20 30. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 29,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Transplantate Fettgewebe umfassen.
- 25 31. Verwendung nach Anspruch 30 zur Aufpolsterung von Weichteilen
im Gesicht.
32. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 31,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Transplantate durch Kanülen appliziert werden.

- 18 -

33. **Transplantat,**
dadurch gekennzeichnet,
dass das zu transplantierende Material in einer Zusammensetzung
vorliegt, die vernetzte oder unvernetzte Hyaluronsäure enthält.

5

34. **Transplantat nach Anspruch 33,**
dadurch gekennzeichnet,
dass es ein Fettgewebeaspirat ist.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/12659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/727 A61K31/728 A61P17/02 A61P7/02 A61P29/02
 A61P31/22 A61P37/06 // (A61K31/728, 31:727)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | DE 195 20 575 A (PERMSELECT GES FUER ZELLSTRUKT) 12 December 1996 (1996-12-12) examples 1-4 claim 1 --- | 1-6, 18, 22 |
| X | DE 199 23 829 A (KLUEGEL ULRICH) 23 November 2000 (2000-11-23) column 3, line 58-64; example 4 claims 1,11,14 --- | 1-7 |
| X | WO 93 12801 A (REINMUELLER JOHANNES) 8 July 1993 (1993-07-08) cited in the application page 8, paragraph 3 claims 1,13 --- | 1-8 -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

25 February 2003

10/03/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hedegaard, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/12659

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 4 636 524 A (BALAZS ENDRE A ET AL) 13 January 1987 (1987-01-13) example 22 claim 1 --- | 1-7,9 |
| X | SALIBA M J JR: "Heparin in the treatment of burns: a review." BURNS: JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR BURN INJURIES. ENGLAND JUN 2001, vol. 27, no. 4, June 2001 (2001-06), pages 349-358, XP001083764 ISSN: 0305-4179 abstract --- | 1-10 |
| X | EP 0 838 219 A (SUMITOMO PHARMA) 29 April 1998 (1998-04-29) claims 1,2 --- | 1-7 |
| P,X | DATABASE WPI Section Ch, Week 200246 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2002-427539 XP002232150 & CN 1 335 135 A (LING P), 13 February 2002 (2002-02-13) abstract --- | 1-8 |
| X | US 5 679 655 A (GALLINA DAMIAN J) 21 October 1997 (1997-10-21) column 2, line 48 - line 67 claim 1 --- | 11-16 |
| X | US 6 194 392 B1 (FALK RUDOLF EDGAR ET AL) 27 February 2001 (2001-02-27) column 10, line 32 - line 37 column 11, line 50 -column 12, line 18 claims 1-6 --- | 11-16 |
| X | WO 90 14095 A (MADDREN LAWRENCE T) 29 November 1990 (1990-11-29) claim 1 --- | 11-15 |
| X | US 4 965 071 A (KAWAN ANTOINE) 23 October 1990 (1990-10-23) claims 1,2 --- | 18-22 |
| A | US 4 946 832 A (GOODE STEPHEN T ET AL) 7 August 1990 (1990-08-07) column 7, line 20-27 --- | 18-22 |
| | | -/-- |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/12659

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | MARTIN P H ET AL: "Use of liposuction and saline washout for the treatment of extensive subcutaneous extravasation of corrosive drugs." BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, vol. 72, no. 6, 1994, pages 702-704, XP009006261 ISSN: 0007-0912 abstract page 703, column 1, paragraph 3 --- | 23-26 |
| X | US 4 141 973 A (BALAZS ENDRE A) 27 February 1979 (1979-02-27) claims 1,10 --- | 27-32 |
| X | US 5 914 314 A (FALK RUDOLF EDGAR ET AL) 22 June 1999 (1999-06-22) claim 1 --- | 27-32 |
| X | US 5 256 140 A (FALLICK HARRY) 26 October 1993 (1993-10-26) column X; claims 1,11 --- | 33,34 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 199138 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1991-277074 XP002232151 & JP 03 182262 A (SHINA-NEN NEW CERAMIC KK), 8 August 1991 (1991-08-08) abstract ----- | 33,34 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. _____

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See supplemental sheet with further data PCT/ISA/210

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP02/12659

Continuation of I.1

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy. Although Claims 8-25 and 27-32 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/12659

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|---|------------------|--|--|
| DE 19520575 | A | 12-12-1996 | DE 19520575 A1 | 12-12-1996 |
| DE 19923829 | A | 23-11-2000 | DE 19923829 A1 | 23-11-2000 |
| WO 9312801 | A | 08-07-1993 | DE 4200080 A1 AT 177640 T DE 59209658 D1 WO 9312801 A1 EP 0619737 A1 US 5731298 A | 30-09-1993 15-04-1999 22-04-1999 08-07-1993 19-10-1994 24-03-1998 |
| US 4636524 | A | 13-01-1987 | US 4582865 A AU 569157 B2 AU 4304585 A AU 572419 B2 AU 7217387 A CA 1230186 A1 DE 3520008 A1 DE 3546811 C2 FR 2574414 A1 GB 2168067 A ,B GB 2181147 A ,B GB 2181148 A ,B GB 2205848 A ,B IT 1187737 B JP 1745462 C JP 4030961 B JP 61138601 A JP 1915498 C JP 2138346 A JP 6037575 B SE 460792 B SE 8503486 A SE 501828 C2 SE 8901672 A US 5128326 A US 4605691 A | 15-04-1986 21-01-1988 12-06-1986 05-05-1988 27-08-1987 08-12-1987 19-06-1986 02-09-1993 13-06-1986 11-06-1986 15-04-1987 15-04-1987 21-12-1988 23-12-1987 25-03-1993 25-05-1992 26-06-1986 23-03-1995 28-05-1990 18-05-1994 20-11-1989 07-06-1986 22-05-1995 10-05-1989 07-07-1992 12-08-1986 |
| EP 0838219 | A | 29-04-1998 | AU 727049 B2 AU 3990797 A CA 2217134 A1 EP 0838219 A1 JP 10167987 A NZ 328898 A US 5922356 A | 30-11-2000 23-04-1998 09-04-1998 29-04-1998 23-06-1998 25-02-1999 13-07-1999 |
| CN 1335135 | A | 13-02-2002 | NONE | |
| US 5679655 | A | 21-10-1997 | US 5550112 A AU 5852494 A EP 0676963 A1 JP 8505388 T WO 9415623 A1 US 5583118 A US 5624915 A US 5583119 A US 5529987 A US 5583120 A | 27-08-1996 15-08-1994 18-10-1995 11-06-1996 21-07-1994 10-12-1996 29-04-1997 10-12-1996 25-06-1996 10-12-1996 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/12659

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date | |
|--|----|------------------|--|--|--|
| US 5679655 | A | | US 5631242 A | 20-05-1997 | |
| US 6194392 | B1 | 27-02-2001 | AP 175 A AT 131068 T AT 227587 T AU 1485097 A AU 674894 B2 AU 5227493 A AU 6433090 A BR 9006924 A CA 2042034 A1 WO 9104058 A2 CN 1051503 A DE 69024039 D1 DE 69024039 T2 DE 69034018 D1 DK 445255 T3 EP 0445255 A1 EP 0656213 A1 ES 2080837 T3 HK 44797 A HU 64699 A2 HU 9500656 A3 IL 95745 A IN 171745 A1 JP 4504579 T JP 3256761 B2 LT 1582 A ,B NO 911952 A RO 112812 B1 SG 49658 A1 SK 459890 A3 RU 2146139 C1 US 5827834 A US 5932560 A US 6048844 A US 5852002 A US 5929048 A US 5985850 A US 5914314 A US 5830882 A US 5811410 A US 6069135 A US 5985851 A ZA 9007564 A WO 9407505 A1 WO 9526193 A1 WO 9529683 A1 WO 9530423 A2 WO 9606622 A1 | 03-04-1992 15-12-1995 15-11-2002 22-05-1997 16-01-1997 03-03-1994 18-04-1991 10-12-1991 22-03-1991 04-04-1991 22-05-1991 18-01-1996 13-06-1996 19-12-2002 04-03-1996 11-09-1991 07-06-1995 16-02-1996 18-04-1997 28-02-1994 28-11-1995 22-09-1999 26-12-1992 13-08-1992 12-02-2002 26-06-1995 05-07-1991 30-01-1998 15-06-1998 12-09-2000 10-03-2000 27-10-1998 03-08-1999 11-04-2000 22-12-1998 27-07-1999 16-11-1999 22-06-1999 03-11-1998 22-09-1998 30-05-2000 16-11-1999 28-08-1991 14-04-1994 05-10-1995 09-11-1995 16-11-1995 07-03-1996 | |
| WO 9014095 | A | 29-11-1990 | AU 5670990 A CA 2056392 A1 WO 9014095 A1 | 18-12-1990 27-11-1990 29-11-1990 | |
| US 4965071 | A | 23-10-1990 | CA 2000866 A1 WO 9004383 A1 | 19-04-1990 03-05-1990 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/12659

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| US 4946832 | A 07-08-1990 | CA 1329364 A1 US 4822601 A WO 9101713 A1 CA 1316829 A1 DE 3882848 T2 EP 0305493 A1 JP 2702405 B2 JP 7173045 A JP 7068148 B JP 2500358 T WO 8806880 A1 DE 3882848 D1 | 10-05-1994 18-04-1989 21-02-1991 27-04-1993 13-01-1994 08-03-1989 21-01-1998 11-07-1995 26-07-1995 08-02-1990 22-09-1988 09-09-1993 |
| US 4141973 | A 27-02-1979 | NONE | |
| US 5914314 | A 22-06-1999 | AP 175 A AT 131068 T AT 227587 T AU 1485097 A AU 674894 B2 AU 5227493 A AU 6433090 A BR 9006924 A CA 2042034 A1 WO 9104058 A2 CN 1051503 A DE 69024039 D1 DE 69024039 T2 DE 69034018 D1 DK 445255 T3 EP 0445255 A1 EP 0656213 A1 ES 2080837 T3 HK 44797 A HU 64699 A2 HU 9500656 A3 IL 95745 A IN 171745 A1 JP 4504579 T JP 3256761 B2 LT 1582 A ,B NO 911952 A RO 112812 B1 SG 49658 A1 SK 459890 A3 RU 2146139 C1 US 5827834 A US 6194392 B1 US 5932560 A US 6048844 A US 5852002 A US 5929048 A US 5985850 A US 5830882 A US 5811410 A US 6069135 A US 5985851 A ZA 9007564 A | 03-04-1992 15-12-1995 15-11-2002 22-05-1997 16-01-1997 03-03-1994 18-04-1991 10-12-1991 22-03-1991 04-04-1991 22-05-1991 18-01-1996 13-06-1996 19-12-2002 04-03-1996 11-09-1991 07-06-1995 16-02-1996 18-04-1997 28-02-1994 28-11-1995 22-09-1999 26-12-1992 13-08-1992 12-02-2002 26-06-1995 05-07-1991 30-01-1998 15-06-1998 12-09-2000 10-03-2000 27-10-1998 27-02-2001 03-08-1999 11-04-2000 22-12-1998 27-07-1999 16-11-1999 03-11-1998 22-09-1998 30-05-2000 16-11-1999 28-08-1991 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/12659

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US 5256140 | A 26-10-1993 | NONE | |
| JP 3182262 | A 08-08-1991 | JP 2919516 B2 | 12-07-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/727 A61K31/728 A61P17/02 A61P7/02 A61P29/02
A61P31/22 A61P37/06 // (A61K31/728, 31:727)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, PASCAL

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Beitr. Anspruch Nr. |
|------------|---|---------------------|
| X | DE 195 20 575 A (PERMSELECT GES FUER ZELLSTRUKT) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Beispiele 1-4 Anspruch 1 | 1-6, 18, 22 |
| X | DE 199 23 829 A (KLUEGEL ULRICH) 23. November 2000 (2000-11-23) Spalte 3, Zeile 58-64; Beispiel 4 Ansprüche 1, 11, 14 | 1-7 |
| X | WO 93 12801 A (REINMUELLER JOHANNES) 8. Juli 1993 (1993-07-08) in der Anmeldung erwähnt Seite 8, Absatz 3 Ansprüche 1, 13 | 1-8 |
| | | -/- |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grunde angegeben ist (wie aufgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

8 Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

25. Februar 2003

10/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentzaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hedegaard, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | US 4 636 524 A (BALAZS ENDRE A ET AL) 13. Januar 1987 (1987-01-13) Beispiel 22 Anspruch 1 --- | 1-7, 9 |
| X | SALIBA M J JR: "Heparin in the treatment of burns: a review." BURNS: JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR BURN INJURIES. ENGLAND JUN 2001, Bd. 27, Nr. 4, Juni 2001 (2001-06), Seiten 349-358, XP001083764 ISSN: 0305-4179 Zusammenfassung --- | 1-10 |
| X | EP 0 838 219 A (SUMITOMO PHARMA) 29. April 1998 (1998-04-29) Ansprüche 1,2 --- | 1-7 |
| P, X | DATABASE WPI Section Ch, Week 200246 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2002-427539 XP002232150 & CN 1 335 135 A (LING P), 13. Februar 2002 (2002-02-13) Zusammenfassung --- | 1-8 |
| X | US 5 679 655 A (GALLINA DAMIAN J) 21. Oktober 1997 (1997-10-21) Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 67 Anspruch 1 --- | 11-16 |
| X | US 6 194 392 B1 (FALK RUDOLF EDGAR ET AL) 27. Februar 2001 (2001-02-27) Spalte 10, Zeile 32 - Zeile 37 Spalte 11, Zeile 50 - Spalte 12, Zeile 18 Ansprüche 1-6 --- | 11-16 |
| X | WO 90 14095 A (MADDREN LAWRENCE T) 29. November 1990 (1990-11-29) Anspruch 1 --- | 11-15 |
| X | US 4 965 071 A (KAWAN ANTOINE) 23. Oktober 1990 (1990-10-23) Ansprüche 1,2 --- | 18-22 |
| A | US 4 946 832 A (GOODE STEPHEN T ET AL) 7. August 1990 (1990-08-07) Spalte 7, Zeile 20-27 --- | 18-22 |
| | -/- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | MARTIN P H ET AL: "Use of liposuction and saline washout for the treatment of extensive subcutaneous extravasation of corrosive drugs." BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA, Bd. 72, Nr. 6, 1994, Seiten 702-704, XP009006261 ISSN: 0007-0912 Zusammenfassung Seite 703, Spalte 1, Absatz 3 --- | 23-26 |
| X | US 4 141 973 A (BALAZS ENDRE A) 27. Februar 1979 (1979-02-27) Ansprüche 1,10 --- | 27-32 |
| X | US 5 914 314 A (FALK RUDOLF EDGAR ET AL) 22. Juni 1999 (1999-06-22) Anspruch 1 --- | 27-32 |
| X | US 5 256 140 A (FALLICK HARRY) 26. Oktober 1993 (1993-10-26) Spalte X; Ansprüche 1,11 --- | 33,34 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 199138 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1991-277074 XP002232151 & JP 03 182262 A (SHINA-NEN NEW CERAMIC KK), 8. August 1991 (1991-08-08) Zusammenfassung --- | 33,34 |

| | |
|--|-------------|
| WEITERE ANGABEN | PCT/SA/ 210 |
| <p>Fortsetzung von Feld I.1</p> <p>Regel 39.1(iv) PCT – Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers Obwohl die Ansprüche 8-25 und 27-32 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.</p> | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|---|----------------------------|-------|--------------------------------|----------------------------|
| DE 19520575 | A | 12-12-1996 | DE | 19520575 A1 | 12-12-1996 |
| DE 19923829 | A | 23-11-2000 | DE | 19923829 A1 | 23-11-2000 |
| WO 9312801 | A | 08-07-1993 | DE | 4200080 A1 | 30-09-1993 |
| | | | AT | 177640 T | 15-04-1999 |
| | | | DE | 59209658 D1 | 22-04-1999 |
| | | | WO | 9312801 A1 | 08-07-1993 |
| | | | EP | 0619737 A1 | 19-10-1994 |
| | | | US | 5731298 A | 24-03-1998 |
| US 4636524 | A | 13-01-1987 | US | 4582865 A | 15-04-1986 |
| | | | AU | 569157 B2 | 21-01-1988 |
| | | | AU | 4304585 A | 12-06-1986 |
| | | | AU | 572419 B2 | 05-05-1988 |
| | | | AU | 7217387 A | 27-08-1987 |
| | | | CA | 1230186 A1 | 08-12-1987 |
| | | | DE | 3520008 A1 | 19-06-1986 |
| | | | DE | 3546811 C2 | 02-09-1993 |
| | | | FR | 2574414 A1 | 13-06-1986 |
| | | | GB | 2168067 A , B | 11-06-1986 |
| | | | GB | 2181147 A , B | 15-04-1987 |
| | | | GB | 2181148 A , B | 15-04-1987 |
| | | | GB | 2205848 A , B | 21-12-1988 |
| | | | IT | 1187737 B | 23-12-1987 |
| | | | JP | 1745462 C | 25-03-1993 |
| | | | JP | 4030961 B | 25-05-1992 |
| | | | JP | 61138601 A | 26-06-1986 |
| | | | JP | 1915498 C | 23-03-1995 |
| | | | JP | 2138346 A | 28-05-1990 |
| | | | JP | 6037575 B | 18-05-1994 |
| | | | SE | 460792 B | 20-11-1989 |
| | | | SE | 8503486 A | 07-06-1986 |
| | | | SE | 501828 C2 | 22-05-1995 |
| | | | SE | 8901672 A | 10-05-1989 |
| | | | US | 5128326 A | 07-07-1992 |
| | | | US | 4605691 A | 12-08-1986 |
| EP 0838219 | A | 29-04-1998 | AU | 727049 B2 | 30-11-2000 |
| | | | AU | 3990797 A | 23-04-1998 |
| | | | CA | 2217134 A1 | 09-04-1998 |
| | | | EP | 0838219 A1 | 29-04-1998 |
| | | | JP | 10167987 A | 23-06-1998 |
| | | | NZ | 328898 A | 25-02-1999 |
| | | | US | 5922356 A | 13-07-1999 |
| CN 1335135 | A | 13-02-2002 | KEINE | | |
| US 5679655 | A | 21-10-1997 | US | 5550112 A | 27-08-1996 |
| | | | AU | 5852494 A | 15-08-1994 |
| | | | EP | 0676963 A1 | 18-10-1995 |
| | | | JP | 8505388 T | 11-06-1996 |
| | | | WO | 9415623 A1 | 21-07-1994 |
| | | | US | 5583118 A | 10-12-1996 |
| | | | US | 5624915 A | 29-04-1997 |
| | | | US | 5583119 A | 10-12-1996 |
| | | | US | 5529987 A | 25-06-1996 |
| | | | US | 5583120 A | 10-12-1996 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|----|-------------------------------|----|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 5679655 | A | | US | 5631242 A | 20-05-1997 |
| US 6194392 | B1 | 27-02-2001 | AP | 175 A | 03-04-1992 |
| | | | AT | 131068 T | 15-12-1995 |
| | | | AT | 227587 T | 15-11-2002 |
| | | | AU | 1485097 A | 22-05-1997 |
| | | | AU | 674894 B2 | 16-01-1997 |
| | | | AU | 5227493 A | 03-03-1994 |
| | | | AU | 6433090 A | 18-04-1991 |
| | | | BR | 9006924 A | 10-12-1991 |
| | | | CA | 2042034 A1 | 22-03-1991 |
| | | | WO | 9104058 A2 | 04-04-1991 |
| | | | CN | 1051503 A | 22-05-1991 |
| | | | DE | 69024039 D1 | 18-01-1996 |
| | | | DE | 69024039 T2 | 13-06-1996 |
| | | | DE | 69034018 D1 | 19-12-2002 |
| | | | DK | 445255 T3 | 04-03-1996 |
| | | | EP | 0445255 A1 | 11-09-1991 |
| | | | EP | 0656213 A1 | 07-06-1995 |
| | | | ES | 2080837 T3 | 16-02-1996 |
| | | | HK | 44797 A | 18-04-1997 |
| | | | HU | 64699 A2 | 28-02-1994 |
| | | | HU | 9500656 A3 | 28-11-1995 |
| | | | IL | 95745 A | 22-09-1999 |
| | | | IN | 171745 A1 | 26-12-1992 |
| | | | JP | 4504579 T | 13-08-1992 |
| | | | JP | 3256761 B2 | 12-02-2002 |
| | | | LT | 1582 A , B | 26-06-1995 |
| | | | NO | 911952 A | 05-07-1991 |
| | | | RO | 112812 B1 | 30-01-1998 |
| | | | SG | 49658 A1 | 15-06-1998 |
| | | | SK | 459890 A3 | 12-09-2000 |
| | | | RU | 2146139 C1 | 10-03-2000 |
| | | | US | 5827834 A | 27-10-1998 |
| | | | US | 5932560 A | 03-08-1999 |
| | | | US | 6048844 A | 11-04-2000 |
| | | | US | 5852002 A | 22-12-1998 |
| | | | US | 5929048 A | 27-07-1999 |
| | | | US | 5985850 A | 16-11-1999 |
| | | | US | 5914314 A | 22-06-1999 |
| | | | US | 5830882 A | 03-11-1998 |
| | | | US | 5811410 A | 22-09-1998 |
| | | | US | 6069135 A | 30-05-2000 |
| | | | US | 5985851 A | 16-11-1999 |
| | | | ZA | 9007564 A | 28-08-1991 |
| | | | WO | 9407505 A1 | 14-04-1994 |
| | | | WO | 9526193 A1 | 05-10-1995 |
| | | | WO | 9529683 A1 | 09-11-1995 |
| | | | WO | 9530423 A2 | 16-11-1995 |
| | | | WO | 9606622 A1 | 07-03-1996 |
| WO 9014095 | A | 29-11-1990 | AU | 5670990 A | 18-12-1990 |
| | | | CA | 2056392 A1 | 27-11-1990 |
| | | | WO | 9014095 A1 | 29-11-1990 |
| US 4965071 | A | 23-10-1990 | CA | 2000866 A1 | 19-04-1990 |
| | | | WO | 9004383 A1 | 03-05-1990 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/12659

| im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|--|--|
| US 4946832 | A | 07-08-1990 | CA 1329364 A1 US 4822601 A WO 9101713 A1 CA 1316829 A1 DE 3882848 T2 EP 0305493 A1 JP 2702405 B2 JP 7173045 A JP 7068148 B JP 2500358 T WO 8806880 A1 DE 3882848 D1 | 10-05-1994 18-04-1989 21-02-1991 27-04-1993 13-01-1994 08-03-1989 21-01-1998 11-07-1995 26-07-1995 08-02-1990 22-09-1988 09-09-1993 |
| US 4141973 | A | 27-02-1979 | KEINE | |
| US 5914314 | A | 22-06-1999 | AP 175 A AT 131068 T AT 227587 T AU 1485097 A AU 674894 B2 AU 5227493 A AU 6433090 A BR 9006924 A CA 2042034 A1 WO 9104058 A2 CN 1051503 A DE 69024039 D1 DE 69024039 T2 DE 69034018 D1 DK 445255 T3 EP 0445255 A1 EP 0656213 A1 ES 2080837 T3 HK 44797 A HU 64699 A2 HU 9500656 A3 IL 95745 A IN 171745 A1 JP 4504579 T JP 3256761 B2 LT 1582 A ,B NO 911952 A RO 112812 B1 SG 49658 A1 SK 459890 A3 RU 2146139 C1 US 5827834 A US 6194392 B1 US 5932560 A US 6048844 A US 5852002 A US 5929048 A US 5985850 A US 5830882 A US 5811410 A US 6069135 A US 5985851 A ZA 9007564 A | 03-04-1992 15-12-1995 15-11-2002 22-05-1997 16-01-1997 03-03-1994 18-04-1991 10-12-1991 22-03-1991 04-04-1991 22-05-1991 18-01-1996 13-06-1996 19-12-2002 04-03-1996 11-09-1991 07-06-1995 16-02-1996 18-04-1997 28-02-1994 28-11-1995 22-09-1999 26-12-1992 13-08-1992 12-02-2002 26-06-1995 05-07-1991 30-01-1998 15-06-1998 12-09-2000 10-03-2000 27-10-1998 27-02-2001 03-08-1999 11-04-2000 22-12-1998 27-07-1999 16-11-1999 03-11-1998 22-09-1998 30-05-2000 16-11-1999 28-08-1991 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.